Lane Medical Library

# Beitrag zum Studium der aleukämischen Myelose

---

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Von

**Philipp Diel**
aus Burg-Layen (Rheinprovinz)

Tag der Promotion: 6. Oktober 1917

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

1917

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Franz

Referenten: Prof. Dr. Fleischmann

Prof. Dr. Lesser

Meinen Eltern

Die Leukämie wurde von Virchow im Jahre 1845 zum ersten Male als eine Erkrankung der blutbildenden Organe von der Pyämie abgegrenzt. Sie verdankte diesen Namen einer weißlichen eiterähnlichen Beschaffenheit des Blutes, die durch eine hochgradige Vermehrung der weißen Zellelemente bedingt ist. Virchow unterschied eine lienale Leukämie mit großen Blutkörperchen (Myelocyten) und eine lymphatische mit freien Kernen (Lymphocyten). Ein weiterer Fortschritt ergab sich aus den Forschungen Neumanns, der das Knochenmark bei Leukämie verändert fand und nun eine dritte Art von Leukämie annahm, die myelogene.

Daß jedoch nicht alle Leukämien mit einer Vermehrung der weißen Blutkörperchen einhergehen, wissen wir schon durch Cohnheim, der in einer Reihe von Fällen die typischen Veränderungen der lymphatischen Leukämie feststellte bei normaler Leukocytenzahl im Blute. Er wählte für diese Affektion den Namen Pseudoleukämie. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, daß von der echten lymphatischen Pseudoleukämie Cohnheims Fälle abzutrennen waren, welche klinisch und anatomisch dasselbe Krankheitsbild darboten, jedoch ätiologisch und histologisch ganz andere Krankheitsprozesse zur Grundlage hatten. Man suchte deshalb, um Mißverständnissen auszuweichen, nach einer zutreffenderen Bezeichnung und wählte den von Orth vorgeschlagenen Namen Aleukämie. Nachdem man erkannt hatte, daß die lymphatische Leukämie nicht eine Erkrankung einzelner Organe, wie Virchow annahm, sondern des gesamten haematopoetischen Systems darstelle, wurde von Türk die Be-

zeichnung Lymphomatose für alle auf Hyperplasie lymphocytären Gewebes beruhenden Erkrankungen vorgeschlagen. Darnach wäre die Pseudoleukämia lymphatica Cohnheims eine aleukämische Lymphomatose, die lymphatische Leukämie eine leukämische Lymphomatose. In neuerer Zeit hat die 1910 von Schridde vorgeschlagene Bezeichnung Lymphadenose allgemein Anklang gefunden.

Durch genauere Zellanalysen, wie sie die vorgeschrittene Färbetechnik ermöglichte, konnte Ehrlich nachweisen, daß nicht die Art der affizierten Organe, sondern die Art des in ihnen überproduzierten Gewebes ausschlaggebend sei für den Charakter der Erkrankung. So fand er in Fällen mit vergrößerter Milz, der früheren lienalen Leukämie, dieselben Zellen im Blut wie bei der myelogenen Leukämie. Auch das Knochenmark war in gleicher Weise verändert. Er wählte deshalb eine Bezeichnung, die das Wesen des überproduzierten Gewebes zur Grundlage hatte und faßte die myelogene und lienale Leukämie unter dem Namen myeloide Leukämie zusammen, weil er in beiden Fällen vorwiegend die jugendlichen Zellformen der myeloischen Reihe im Blute fand. Die myeloide Leukämie Ehrlichs, die von Lazarus in Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie eine eingehende Schilderung gefunden hat, verläuft chronisch und zeichnet sich durch das Vorhandensein von Myelocyten, Eosinophilen und Mastzellen aus. Die Eosinophilen und Mastzellen erschienen Ehrlich besonders wesentlich, um zu der Diagnose myeloide Leukämie berechtigt zu sein. Später stellte sich heraus, daß es auch chronisch verlaufende myeloide Leukämien gibt, bei denen nur Myelocyten im Blute vorkommen, und man bezeichnete diese als Myelocyten-Leukämie im Gegensatz zu der gemischtzelligen Ehrlichschen Leukämie. Einen akuten Verlauf kannte man damals nur von der lymphatischen Leukämie. Heute wissen wir durch das Ergebnis der For-

schungen Hirschfelds und Naegelis, daß die meisten akut verlaufenden Leukämien myeloische sind. Hirschfeld hat im Jahre 1898 in seiner „Zur Histogenese der granulierten Knochenmarkszellen“ betitelten Arbeit mitgeteilt, daß er zunächst am embryonalen Knochenmark, dann an dem erwachsener Individuen bei Triacidfärbung ungranulierte lymphocytenartige Zellen beobachtete, die sich allmählich mit Körnchen beluden. Naegeli, der diese Zellen besonders bei Typhus und perniciöser Anämie studiert hat, gibt zu, daß sie den Lymphocyten sehr ähnlich sind, beschreibt jedoch sehr feine morphologische schwer erkennbare Unterschiede zwischen beiden Zellformen. Er sieht in ihnen die ungranulierte Vorstufe der granulierten Myelocyten und bezeichnet sie 1900 als Myeloblasten. In der Folgezeit entspann sich ein heftiger Streit um diese Frage; die Haematologen spalteten sich in zwei Lager, die Dualisten und Unitarier. Die Ersteren, an der Spitze Ehrlich, behaupteten, daß die Stammform der myeloiden und lymphatischen Zellen streng von einander zu scheiden seien, während die letzteren nur eine Stammform für beide Zellgruppen gelten lassen.

Durch die Entdeckung der Myeloblasten wurde man bei einer akuten Leukämie in die Lage versetzt, entscheiden zu müssen, ob die im Blute gefundenen lymphocytenartigen Zellen Myeloblasten seien oder wirkliche Lymphocyten. Diese Entscheidung ist leicht zu fällen, wenn alle Uebergangsformen zwischen ungranulierten Myeloblasten und granulierten Myelocyten im Blute zu finden sind oder wenn, wie es bei den meisten lymphatischen Leukämien der Fall ist, die Lymphdrüsen geschwollen sind. Es gibt jedoch Fälle von echter lymphatischer Leukämie, bei denen klinisch keine Lymphdrüsenschwellung festzustellen ist, da nur die inneren Lymphknoten befallen sind. In solchen Fällen stieß die Differential-Diagnose auf große Schwierigkeiten. Es bedeutete

daher einen großen Fortschritt, als H. Schultze eine Methode angab, durch die es ermöglicht wurde, gewisse Körnchen im Protoplasma der Myeloblasten die sogenannten Oxydasen durch die Guajakreaktion oder die Indophenolblau-Synthese färberisch darzustellen. Diese Oxydasen oder oxydierenden Fermente finden sich nach Erich Meyer im Protoplasma der myeloischen Zellformen, während sie den Lymphocyten fehlen. Sie erscheinen nach der Schultzeschen Methode als blaue Körnchen im Protoplasma der Zellen. Jedoch ganz beseitigte diese Methode die vorhandenen Schwierigkeiten nicht, denn es wurden Fälle von echter Myeloblasten-Leukämie berichtet, die eine negative Oxydasenreaktion ergaben, so daß nur der positive Ausfall zu einer Diagnose berechtigt. Wir sehen, daß die myeloide Leukämie sehr viel abwechslungsreichere Bilder bietet wie die lymphatische, jedoch lassen sich weitgehende Parallelen zwischen beiden Gruppen ziehen.

Wie früher bei der lymphatischen Leukämie, so erkannte man bald auch in der myeloiden Leukämie eine Systemerkrankung des gesamten Blutbildungsapparates und suchte deshalb auch hier nach einer Bezeichnung, welche die pathologisch-anatomischen Veränderungen zur Grundlage hat. Hirschfeld schlug 1906 in Anlehnung an die Türksche Bezeichnung Lymphomatose den Namen Myelomatose vor und sprach von myelämischen amyelämischen Myelomatosen. Später führte sich die von Schridde vorgeschlagene Benennung leukämische und aleukämische Myelose gut ein.

Während schon sehr früh eine aleukämische Form der Lymphadenose bekannt war, ist das Vorkommen einer aleukämischen Myelose erst seit sehr kurzer Zeit nachgewiesen. Pappenheim leugnete ursprünglich überhaupt die Möglichkeit eines solchen Krankheitsbildes. Er schreibt auf Seite 57 seiner Arbeit „über Pseudoleukämie und verschie-

dene verwandte Krankheitsformen“: Es entspricht bekanntlich der myeloiden Leukämie keine Form von Pseudoleukämie, da jede Hyperplasie von Myeloidgewebe gleich zur Myelämie führt.“ Später bezeichnete er diejenigen multiplen Myelome, die aus Myelocyten bestehen, als myeloische Aleukämie und sah darin eine Art von aleukämischer Myelose. Da es sich hier jedoch um circumskripte myeloische Herde des Knochenmarks handelt, kann diese Erkrankung der aleukämischen Lymphadenose nicht als Parallelerkrankung gegenübergestellt werden. Schridde schreibt in Aschoffs Handbuch der Pathologischen Anatomie in seinem Kapitel über die pathologische Anatomie der blutbereitenden Organe wie folgt: „Unter aleukämischer Myelose könnten wir eine Erkrankung verstehen, die in der Art der Organveränderungen und in ihren histologischen Bildern mehr oder minder vollkommen der leukämischen Myelose gliche, die sich von ihr aber dadurch unterscheidet, daß sie ohne auffallenden Uebertritt der in den Wucherungen vorhandenen Zellen in das Blut einherginge. Es müßte ferner die Voraussetzung erfüllt sein, daß diese Gewebsneubildungen keine kompensatorischen wie bei den Anämien seien. Sicher erhärtete Fälle dieser Art sind bisher nicht festgestellt. Die Annahme einer aleukämischen Myelose ist daher bis heute rein theoretischer Natur . . . .“

Diese Ansicht ist mittlerweile von den Tatsachen überholt worden. Hirschfeld veröffentlichte 1914 eine Arbeit „Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen“, in der er auf Grund klinischer Beobachtungen und histologischer Untersuchungen den Nachweis liefert, daß es sehr wohl eine aleukämische Myelose gibt, in dem Sinne, wie sie von Schridde definiert wird. Die Fälle, welche Hirschfeld beschreibt, zeichnen sich klinisch aus durch eine hochgradige Splenomegalie und ein chronisches Auftreten von

Zellformen im Blut, wie sie für die leukämische Myelose charakteristisch sind, während die Leukocytenzahl an sich entweder normal oder vermindert ist. Wie aus diesem Befund erhellt, muß eine sichere Diagnosenstellung intra vitam auf große Schwierigkeiten stoßen. Der chronisch-myeloische Blutbefund an sich beweist noch nicht mit Sicherheit, daß die vergrößerte Milz auch eine myeloisch metaplasierte Milz ist, wie es bei einer Myelose der Fall sein müßte. Auf jeden Fall muß ein über einen längeren Zeitabschnitt hinaus dauerndes Auftreten von jugendlichen myeloischen Zellen im Blut die Aufmerksamkeit auf eine Myelose hinlenken. Hirschfeld hat deshalb eine sehr zu begrüßende Methode angegeben, die es ermöglicht, die Diagnose einer aleukämischen Myelose auch klinisch mit Sicherheit zu stellen, nämlich eine Punktion der vergrößerten Milz. Eine besondere Gefahr besteht nach den Beobachtungen Hirschfelds nicht, wenn man eine ganz feine Kanüle benutzt und nur ganz oberflächlich einsticht, denn die Konsistenz der Milz ist bei Myelose relativ fest. Der gewonnene Milzsaft wird auf Objektträger ausgestrichen und in derselben Weise gefärbt wie gewöhnliche Blutpräparate. Es läßt sich so leicht feststellen, ob die Milz myeloisches Gewebe enthält. Eine richtige Diagnose ist für die einzuschlagende Therapie von großer Wichtigkeit. Eine Milzexstirpation z. B. führt bei Myelose mit Sicherheit zum Tode, wie später auch an einem Falle von Hirschfeld zu sehen ist. Pathologisch anatomisch bieten die Fälle in mehr oder weniger hohem Grade die Veränderungen der leukämischen Myelose. Vor allem eine stark vergrößerte myeloisch metaplasierte Milz, rotes Knochenmark, leukämische Infiltration der Leber und in einem Falle auch myeloische Metaplasie der Lymphdrüsen. Es folgt nun eine Wiedergabe der von Hirschfeld beobachteten Fälle:

Beobachtung1. Frau A. C., 64 Jahre alt, aufgenommen am 29. 8. 1908. Früher will die Kranke stets gesund gewesen sein, seit 5 Jahren aber bereits bemerkt sie ein Gefühl der Völle in der linken Leibseite, seit 2 Jahren klagt sie über stechende Schmerzen in der Magengegend und zeitweilig drückenden Schmerz, der bis zur Leber ausstrahlt. Seit 1½ Jahren fühlt die Kranke eine Schwellung in der linken Leibseite und ist bedeutend abgemagert und blasser geworden, sie ist schon längere Zeit in Behandlung und hat Eisen-Arsenpillen bekommen.

Befund: Mittelgroße Frau von blaßgelber Gesichtsfarbe mit blassen Schleimhäuten, Respirations- und Circulationsorgane ohne krankhafte Abweichung. Schon bei Betrachtung des Leibes fällt eine starke Schwellung der linken Seite auf. Dieselbe rührt von der enorm vergrößerten Milz her, welche nach unten bis zum Poupart'schen Bande reicht und nach rechts hin bis 2 Querfinger breit über den Nabel hinaus vergrößert ist. Consistenz: Hart. Die Leber ist bis 3 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens hin vergrößert. Von Seiten des Magendarmkanals keine klinischen Erscheinungen, Drüsenschwellungen nicht fühlbar. Das Sternum ist deutlich druckschmerzhaft. Urin o. B.

Blutbefund: Haemoglobin 55%, rote Blutkörperchen 2 920 000, weiße Blutkörperchen 19 000, ausgesprochene Poikilozytose kernhaltige rote Blutkörperchen, zahlreiche polychromatophile Elemente.

Krankheitsverlauf: am 4. 9. Blutbefund unverändert, subjektives Wohlbefinden. Appetit mäßig. Vom 3. 9. ab bekommt Patientin 0,3 Arsazetin, einen Tag um den andern. 9. 9. geringer Anstieg der roten Blutkörperchen. 19. 9. Patientin sieht bedeutend anämischer aus wie beim Eintritt, häufig geringes Nasenbluten, 21. 9. fortschreitende stärkere Blässe, bei subjekt. Wohlbefinden.

29. 9. r. Bk. 2 700 000. L. 11 000 morphologische Blutbildung unverändert.

Am 10. 10. r. Bk. 2 100 000. L. 8 900. Hgb. 40%, Wegen der fortschreitenden Anämie und des großen Milzthumors wird, da eine andere Affektion ausgeschlossen schien, eine Bantische Krankheit angenommen und der Patientin zur Splenektomie geraten.

13. 10. Splenectomie (Dr. Mühsam), etwa 3 Stunden später wurde der Puls schwach und trotz Anwendung aller üblichen Mittel trat der Exitus ein. Unmittelbar nach Exstirpation der Milz stellte Hirschfeld zahlreiche Abstrichpräparate her, indem er mit dünnen Glaskanülen in das Organ hineinstach und so kleine Tröpfchen des noch flüssigen Milzsaftes gewann, welches sich leicht in der üblichen Weise zu Deckglaspräparaten verarbeiten ließen. Die Untersuchung ergab in überraschender Weise, eine hochgradige myeloide Umwandlung. Zahlreiche Normo- und Megaloblasten sowie Myelocyten und sehr zahlreiche Mitosen, ein Bild also, welches bei der Größe des Organs unbedingt für Leukämie sprach. Da die Milzexstirpation bei Leukämie in allen bisher beobachteten Fällen mit verschwindenden Ausnahmen den Tod herbeigeführt hat, sagte Hirschfeld auch in diesem Falle den baldigst zu erwartenden Exitus voraus.

Die von Herrn Professor Benda vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Operationswunde des linken Hypochondriums: Anämie obesitas, Arteriosklerose der Aorta und Coronararterien. Hypertrophie des linken Ventrikels, Myodegeneratio cordis, myeloide Metaplasie des Markes der langen Röhrenknochen. Stellenweise Osteosklerose. Atrophie der Lymphdrüsen geringe chronische Nephritis, Atrophie der Magenmukosa, Hyperplasie und Anämie der Leber. Der histologische Befund in diesem Falle war folgender: In der Milz bestand eine hochgradige Follikelatrophie und in der Pulpa, die stark vermehrt war, fanden sich zahlreiche myeloide Elemente, vorwiegend neutrophile Myelocyten und große Mengen kernhaltiger roter. — Die myeloide Umwandlung der Milz war namentlich an Abstrichpräparaten außerordentlich in die Augen fallend. Es waren zahlreiche Mitosen in den granulierten wie in den nicht granulierten weißen Blutkörperchen aufzufinden. In den kernhaltigen roten Elementen, die teils Normoblasten, teils Megaloblasten waren, waren auffallend große Mengen von Kernsprossungen nachzuweisen. Plasmazellen und Mastzellen wurden vermißt. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die Zahl der myeloiden Elemente eine unvergleichlich viel größere war als man es sonst bei myeloiden Um-

wandlungen der Milz findet, wie sie im Verlaufe von Infektionen und Anämien vorkommen.

Auch die Leber glich durchaus dem Bilde, wie es von der leukämischen Myelose bekannt ist. Sowohl im Innern der Acini wie zwischen den einzelnen Acinis bestand eine hochgradige Infiltration mit Zellen, die ihrem ganzen habitus nach als Abkömmlinge der myeloiden Reihe angesehen werden mußten. Ganz große Zellen mit rundem Kern und schmalen Protoplasmasaum ohne deutliche Granulation sind höchstwahrscheinlich als Myeloblasten aufzufassen. Andere Elemente, in denen eine leichte Körnelung angedeutet war, sind offenbar neutrophile Myelocyten, deren Granulatinktion nur unvollkommen gelungen war, wie es bei dem jetzigen Stand der Färbetechnik leider häufig passiert. Hier und da sah man auch eosinophile Elemente sowie polymorphkernige Leukocyten. Nur ein kleiner Teil der Leukocyten näherte sich dem Habitus gewöhnlicher kleiner Lymphocyten. Ferner wurden, allerdings nicht in so großer Menge wie in der Milz, auch die verschiedensten Formen kernhaltiger roter Zellen gefunden. Im allgemeinen war die Infiltration eine mehr diffuse und nur an wenigen Stellen eine herdförmige. Die Haemosiderinreaktion in der Leber war nur in unbedeutendem Grade ausgesprochen. Das Knochenmark, das makroskopisch dem der perniciösen Anämie glich, erwies sich doch makroskopisch als außerordentlich reich an neutrophilen Myelocyten in weit höherem Maße, als es bei der perniciösen Anämie der Fall zu sein pflegt. Dagegen schien die Menge der ungranulierten Leukocyten herabgesetzt zu sein. In den Lymphdrüsen und anderen untersuchten Organen fand sich keine Spur myeloider Metaplasie. Die glatte Atrophie der Magenschleimhaut wurde auch mikroskopisch konstatiert.

Beobachtung II. L. B., 54 Jahre, Ehefrau eines Bahnarbeiters. Aufgenommen am 27. 12. 1909.

Anamnese: Auf frühere Krankheiten kann sich Patientin nicht besinnen. Keine hereditäre Belastung. Seit 3 Jahren fühlt sich Patientin schwächer und will stark an Gewicht verloren haben, in den letzten Monaten etwa 13 Pfund. Sie klagt über Husten und Auswurf, Atemnot

und geschwollene Beine. Stuhlgang ist angehalten. Die Periode hat seit 3 Jahren aufgehört.

Status: Mittelgroße abgemagerte Frau mit gelblichweißer Gesichtsfarbe und blassen Schleimhäuten, keine Exantheme. Temperatur normal. Zunge belegt. Rachenorgane frei. An der rechten Halsseite und in der linken Supraklavikulargrube je eine bohnengroße, in der linken Supraklavikulargrube je eine bohnengroße, in der linken Halsseite eine erbsengroße Drüse.

Lungen: Links hinten oben bis zur Mitte des Schulterblattes etwas Schalverkürzung, über der ganzen linken Lunge verschärfte Atmung, im Auswurf keine Tuberkelbazillen.

Herz: Reine Töne, der zweite Aortenton etwas akzentuiert, Herztätigkeit regelmäßig.

Abdomen: Großer Milztumor, der nach der Mitte zu bis zum Nabel, nach unten hin etwa bis zur Mitte zwischen Nabel und Symphyse reicht. Stark erweiterte Venen auf den Bauchdecken. Die Leberdämpfung reicht bis 3 Fingerbreit unterhalb des rechten Rippenbogens.

Urin ohne krankhafte Bestandteile.

Nervensystem: Die Bauchdeckenreflexe fehlen wohl infolge der starken Spannung derselben durch die vergrößerte Milz. Sehnenreflexe mäßig gesteigert.

Blutbefund: Hämoglobin (S a h l i) 47 %, rote Blutk. 2 594 000, weiße 5400, mäßige Poikilo- sowie Anisozytose und Polichromasie, vereinzelt Normoblasten und Megaloblasten, 2 bis 6 % Myelocyten. Wassermann negativ.

8. I. 1910. Milzpunktion: Im Punktat findet man im Vergleich zum Blut auffällig reichlich Normoblasten und Megaloblasten, sowie ziemlich viel neutrophile Myelocyten. Im Urin wird nach dem Bence Jones'schen Eiweißkörper gesucht, aber mit negativem Erfolg.

10. 1. Die Untersuchung des Magensaftes ergibt einen normalen Befund.

22. 1. Temperatur in den letzten Tagen ansteigend bis 38°. Im Urin kein Urobilin. Subjektives Befinden befriedigend. In der letzten Woche 3 Pfund Gewichtsabnahme. Milztumor unverändert.

28. 1. Temperatur normal. 3 Pfund Gewichtszunahme. Es wird mit Arsazetininjektionen begonnen, täglich 1 ccm einer 10proz. Lösung.

9. 2. Befinden gut. 1 Pfund Gewichtszunahme.

Blutbefund: Hämoglobin 75 %, rote Blutk. 3 470 000. weiße 5000. Poly.: 63 %; Myelocyt.: 6 %; kl. Ly.: 18 %; gr. Ly.: 3 % Mono: 8 %.

16. 2. Iritis rheumatica.

17. 2. Hämoglobin 78 %.

21. 2. Patientin hat im ganzen 7 Pfund zugenommen. Milztumor unverändert, wünscht entlassen zu werden.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhause stand Patientin dauernd unter Hirschfelds Beobachtung. Im Laufe des Mai des Jahres 1910 verschlechterte sich ihr Befinden insofern, als sich starke Dyspnoe einstellte. Am 30. 5. wurde Hirschfeld wegen eines heftigen dyspnoischen Anfalles zu ihr gerufen, fand sie sehr elend und mit mäßigem Oedem an beiden Beinen. Deshalb schickte Hirschfeld sie wieder ins Krankenhaus.

Status: Im wesentlichen wurde derselbe Befund erhoben, wie er in der Krankengeschichte geschildert worden ist.

Da angenommen wurde, daß die starke Dyspnoe durch die Größe des Milztumors hervorgerufen worden sei, wurden Röntgenbestrahlungen der Milz vorgenommen, nachdem ein Stoffwechselversuch gezeigt hatte, daß kein Eiweißzerfall festzustellen war.

27. 7. Patientin wird entlassen, fühlt sich erleblich gebessert. In der Folgezeit wurde die Milz noch mehrere Wochen hindurch bestrahlt mit dem Erfolg, daß eine unbedeutende Verkleinerung des Milztumors erzielt wurde. Eine während des Krankenhausaufenthaltes nochmals vorgenommene Milzpunktion ergab denselben Befund wie früher. Die Patientin wurde von Hirschfeld in ihrer Wohnung weiter behandelt und das Blut regelmäßig untersucht.

Im Februar 1912 trat eine erhebliche Verschlimmerung in ihrem Befinden ein, die darin bestand, daß die Dyspnoe zunahm und häufige Anfälle heftigster Atemnot eintraten. Patientin ,die viele Wochen lang Arsen innerlich bekam, reagierte auf die üblichen Herztonika nicht

mehr und starb am Morgen des 15. 3. 1912. In der letzten Zeit hatte die Leberschwellung in auffälligem Maße zugenommen. Es sei erwähnt, daß in der letzten Zeit eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit des Sternums bestand.

Sektionsbefund: Leber und Milz waren in erheblichem Maße vergrößert. Die Milz reichte jetzt fast bis zur Symphyse. Lymphdrüsenschwellungen wurden nicht gefunden. Die Lungen waren normal. Das Herz war braun und zeigte Andeutung von Fettmetamorphose der Muskulatur. Es wurde ein Oberschenkel herausgenommen und aufgesägt, das Knochenmark erwies sich als himbergeleerot, ganz wie bei perniziöser Anämie. Die Magenschleimhaut befand sich auch in diesem Falle im Zustand der glatten Atrophie.

Die histologische Untersuchung dieses Falles führte zu folgendem Ergebnis: In der Milz ist die normale Struktur vollkommen verwischt. Die Follikel sind nur hier und da in atrophischen Resten sichtbar. Die Pulpa ist enorm hyperplasiert und im Zustand der myeloiden Metaplasie. Man findet, was besonders an Abstrichpräparaten deutlich ist, zahlreiche neutrophile Myelocyten, wenig eosinophile Zellen, die mannigfachen Formen von Normoblasten und Megaloblasten und in allen Elementen zahlreiche Mitosen. Zeichen von Stauung, Hämosiderose nennenswerten Grades findet sich nicht, doch ist das Stroma deutlich vermehrt.

Die Leber gleicht vollständig dem Befund, wie man ihn bei myeloider Leukämie erhebt. Das ganze Organ ist durchsetzt von zahlreichen größeren und kleineren, meist einkernigen Elementen, die man je nach der Beschaffenheit des Protoplasmas teils als Myelocyten, teils als Myeloblasten ansprechen muß, doch überwiegen hier, im Gegensatz zu dem Befund im ersten Fall, die kleineren lymphocytenartigen Elemente. Kernhaltige rote Elemente sind selten. Zeichen von Stauung oder Zirrhose fehlen, die Hämosiderose ist nicht sehr stark ausgeprägt.

Das Knochenmark, das makroskopisch die bekannte himbeergeleerote Farbe und Konsistenz des Markes der perniziösen Anämie aufweist, ist, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, außerordentlich reich an neutrophilen Myelocyten sowie an Normo- und Megaloblasten.

An den übrigen Organen, insbesondere auch an den Lymphdrüsen, wurden keinerlei Anzeichen einer myeloiden Metaplasie gefunden. Der mikroskopische Befund der atrophischen Magenschleimhaut glich völlig dem, wie wir ihn von der Biermerschen Anämie kennen.

In beiden Fällen finden sich makroskopisch eine vergrößerte Milz und Leber sowie rotes Knochenmark. Lymphdrüsen sind nicht verändert, in einem Falle eher als atrophisch zu bezeichnen. Mikroskopisch sind ebenfalls die gleichen Veränderungen in beiden Fällen. Myeloide Metaplasie der Milz, der Leber und des Knochenmarks, welches sich durch zahlreiche Normo- und Megaloblasten auszeichnet. Hirschfeld stellt die Differentialdiagnose zwischen perniciöser Anämie, bei der gelegentlich auch Milzvergrößerungen und geringe Andeutung von myeloider Umwandlung vorkommen, und aleukämischer Myelose. Er schaltet die perniciöse Anämie aus, da bei dieser ein so hoher Grad von Milzvergrößerung und myeloider Metaplasie nie vorkommt. Das Vorhandensein von Normoblasten und Megaloblasten, das für perniciöse Anämie sprechen könnte, wurde gerade bei myeloischer Leukämie schon seit langem in den in Frage kommenden Organen beobachtet. Somit bleibt nur noch die Möglichkeit, daß es sich um einen leukämischen Prozeß handelt, der den ganzen Blutbildungsapparat befallen hat mit Ausnahme der Lymphdrüsen. Jedoch ist bekannt, daß auch bei leukämischer Myelose nicht immer sämtliche blutbildenden Organe in gleicher Weise befallen werden. Es handelt sich also hier mit Sicherheit um eine generalisierte Erkrankung des hämato-poetischen Systems, im Gegensatz zu den circumscripten myeloischen Myelomen. Da die Leukocyten im Blut nicht vermehrt waren, bleibt also nur die Diagnose: aleukämische Myelose übrig.

Hirschfeld beschreibt noch einen dritten Fall, bei dem auch die Lymphdrüsen myeloisches Gewebe enthalten.

Er hatte diesen Fall schon 1905 als atypische Myeloidwucherung veröffentlicht, da er ihn damals infolge der noch mangelhaften Erfahrungen nicht recht unterzubringen wußte.

Beobachtung III. Der Patient war ein 45jähriger Pumpenwärter ohne erbliche Belastung und ohne frühere ernste Krankheiten. Nach einem Unfall, der in einer Quetschung bestand, stellten sich etwa ein Jahr später Schmerzen in der linken Seite ein. Das Leiden wurde als Magenkrebs behandelt. Der Patient merkte in der Folgezeit, daß ihm unter dem linken Rippenbogen eine Geschwulst herauswuchs, die immer größer wurde. Nach einem Sturz von einer Leiter vermehrten sich seine Beschwerden im Leibe. Er suchte daher ein Krankenhaus auf, wo folgendes festgestellt wurde: Patient ist ein abgemagerter großer Mann mit bräunlicher Haut und blassen Schleimhäuten. Hgb. 60 %. Die Milz reicht 4 Querfinger breit bis zur Symphyse herunter. Nach rechts bleibt sie 2 Querfinger breit vom Nabel entfernt.

Die Leber reicht in der Brustwarzenlinie einen Querfinger breit unter den Rippenbogen herunter. In aufrechter Haltung reicht die Dämpfung 2 Querfinger breit unter den Rippenbogen herab, in der Mamillarlinie. Die Lymphdrüsen an den Armen sind beiderseits eben zu fühlen, etwas stärker treten die Leistendrüsen hervor. Die Halsdrüsen sind beiderseits klein und ziemlich hart. Es besteht Ascites. Nach Ablassung desselben kann man die Organe des Bauches besser durchfühlen. Eine Blutkörperchenzählung ergibt 4 800 000 rote und 20 600 weiße Blutkörperchen und zwar sind die kleinen und großen Lymphocyten im Verhältnis vermehrt. Am anderen Tage wurden nur 8300 weiße Blutkörperchen gezählt. Nach Schätzung an gefärbten Präparaten verhalten sich die Lymphocyten zu den Polynukleären wie 40 : 60. Es wurde eine Bantische Krankheit angenommen und zur Milzexstirpation geschritten. Die entfernte Milz wog 3,3 kg. Es trat eine schwer zu stillende Nachblutung ein und der Patient starb noch am gleichen Tage. Die Leber erschien bei der Sektion erheblich vergrößert, die Lymphdrüsen im Gekröse waren bohnengroß. In der unteren Hälfte des Dünndarms ist die Bauchwand auffällig verdickt, namentlich am Gekrö-

seansatz und finden sich daselbst im Gekröse perlschnurartig aneinandergereiht erbsen- bis bohnengroße, hart zu durchschneidende graublaue derbe Knoten. Das Knochenmark ist nicht untersucht worden.

Die histologische Untersuchung ergab nun, daß Milz, Lymphdrüsen und die beschriebenen Darmtumoren aus myeloidem Gewebe bestanden, daß zahlreiche rundkernige neutrophile und eosinophile Myelocyten enthielt und auch zahlreiche echte Knochenmarksriesenzellen. Leider wurde Magen und Knochenmark, sowie die Leber nicht zur Untersuchung geschickt, sodaß über ihre Struktur nichts gesagt werden kann. (Der Fall stammte aus dem Knappschaftslazarett Königshütte in Schlesien.)

Wenn auch in diesem Falle Leber und Knochenmark nicht untersucht wurden, so beweist doch der Befund an der Milz, und besonders an den Lymphdrüsen die Zugehörigkeit dieses Falles zur Myelose. Da aber die Leukocytenzahl als Maximum 20 000 betrug, und das Blut nie leukämisch beschaffen war, liegt auch hier eine leukämische Myelose vor.

Naegeli veröffentlicht in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie 2 Fälle von aleukämischer Myelose. Er schreibt u. a. folgendes: „Die aleukämische Myelose verläuft in der Regel chronisch mit großen Milztumoren und verrät nur durch eine gewisse Zahl von Myelocyten bei fast normalen oder erniedrigten Leukocytenwerten das Vorliegen einer Myelose, von der sie im klinischen Verlauf im übrigen nicht wesentlich abweicht. Es kommen wegen der begleitenden Anämie Verwechslungen mit Bantischer Krankheit vor. Lymphknotenschwellungen sind meist nicht vorhanden."

Er beschreibt folgende beiden Fälle:

Fall 1. 60 jähr. Mann führt seit 3 Monaten Mattigkeit und hat eine große Schwellung im Leibe beobachtet. Seit einem Monat arbeits-

unfähig, geringe Schweiße, Schmerzen in beiden Oberschenkeln, nie Fieber, Gewicht eher gestiegen in letzter Zeit.

Befund: Blässe, enormer Milztumor bis zum Nabel auch 5 cm unterhalb desselben reichend, zahlreiche Crenae fühlbar. Diagonale der Milz 27 cm. Enorm große glatte Leber, reicht bis zur 5. Rippe und bis 8½ cm unterhalb des Rippenbogens in der Linea mamillaris. Alle Organe sonst normal. Nirgends Lymphknoten, außer denjenigen in der rechten Inguinalfalte, die wohl etwas vergrößert sind, keine Herzgeräusche.

Blutbefund: Hgb. 70 %, Rote Bk. 3 204 000, Leuk. Normobl. 6⅔ %, Myelobl. 3 %, Unreife Myelocyten 5 %, Myelocyten 15 %, Pol 52 %, Eos. 0 %, Uebergangsf. 6⅓ %, Mastz. 3 %, Lymphoc. 9⅓ %.

3. Mai 1909fl Hat längere Zeit, 4 mal täglich 0,05 Arsacetin bekommen, fühlt sich kräftiger. Hgb. 63 %, Leuk. 3640, Myelobl. 3 %, Myeloz. 18 %, Poly 54⅓ %, Eos 0 %, Uebergangsf. 3 %, Mastz. 1⅔ %, Lympho 14 %.

Auf Grund der großen Milz und Leber, sowie des chronisch myeloischen Blutbefundes stellt Naegeli die Diagnose: aleukämische Myelose.

Fall 2. 60jähr. Mann, Aussehen gut, enorme Milz, füllt das ganze Abdomen aus. Erhebliche Lebervergrößerung. Deutlicher Ascites, keine Lymphknotenschwellung.

19. Mai Hgb. 57 %, rote 4 160 000, weiße 20 000, Myelocyten 1 %, Myelobl. ¼ %, Poly. 76¼ %, Eos 11½ %, Mastz. 4¼ %, Uebegangsf. 4 %, Lympho. 2¾ %. Auf Röntgenbestrahlung und Arsenbehandlung wird die Milz bedeutend kleiner, das Befinden besser.

1. November. Hgb. 55 %, rote 3 052 000, weiße 27 200, Myeloz.: neutrophile ⅓ %, Poly. 70⅔ %, Eos. 20 %, Mastz. 4 %, Uebergangsf. 1⅔ %, Lympho. 1⅔ %. Ab und zu Normoblasten.

Trotz der geringen Zahl von Myelocyten und Myeloblasten hält Naegeli auch diesen Fall für eine sichere aleukämische Myelose, und zwar leigt er besonderes Gewicht auf die Vermehrung der Eosinophilen und Mastzellen und die starke Zurückdrängung der lymphatischen Zellbildung neben der dominierenden myeloischen Hyperaktivität. Die

Mastzellen erweisen sich auch, wie Naegeli an verschiedenen Fällen nachgewiesen hat, bei der Röntgenbestrahlung der leukämisch-myeloischen Milz als die resistentesten Zellformen. Sie sind immer noch in relativ großer Zahl zu finden, wenn die Myelocyten schon fast ganz verschwunden sind. Wie wir sehen, hält Naegeli die Diagnosestellung der aleukämischen Myelose auch ohne Milzpunktion für berechtigt.

Schüller beschreibt in einer Arbeit über die Wirkung von Radium auf Milztumoren einen Fall, bei dem Friedrich Müller die Diagnose: aleukämische Myelose stellt.

Fall: Patient von 13 Jahren, Malaria Dysenterie. 1906 Milzschwellung, die auf Röntgenbestrahlung zurückging. 1912 Erkrankung mit Darmerscheinungen und rasch zunehmendem Milztumor. Aufnahme in die Privatklinik von Herrn Hofrat v. Hösslin, München.

Befund: Milztumor bis ins kleine Becken hineingewachsen.

Blut: rote Bk. 2 050 000, weiße Bk. 7300, Myelobl. 6%, Poly. 71%, Metamyelocyten 2%, Mastz. 2%, Lympho. 12%, Mono. 5%, Eos. 2%, Ascites, Oedeme.

Professor Fr. v. Müller stellt die Diagnose: aleukämische Myelose mit Anämie.

F. Kraus demonstrierte in der Berl. medizin. Gesellschaft einen Fall von aleukämischer Myelose.

Fall: 62jähr. Kaufmann erkrankte seit ¼ Jahr mit Fieber, Kopfschmerzen, Magenstörungen, Mattigkeit. Der behandelnde Arzt stellte Anschwellungen des Bauches fest.

Befund: Pat. ist mittelgroß, schlecht ernährt, blaß, Temperaturen sind etwas erhöht, abends bis 38°. Lymphknoten sind nicht vergrößert. Knochen sind nirgends druckschmerzhaft. Milz ist sehr stark vergrößert.

Blutuntersuchung ergab: 4 800 000 Erytrocyten, Hgb. 60% (Sahli). Poikilocytose, Anisocytose, Polychromatophilie, Normo- und Megaloblasten, Blut enthält sehr viel Blutblättchen. Poly.: neutr. 67,6%, baso. 1,4%, eos. 2,8%; Metamyelor.: 3,8%; Myeloc: neutr. 10,9%, eos. 0,9%; Lympho.: gr. 0,9%, kl. 3,8%; Myelobl.: 7,6%.

Die vorgenommene Milzpunktion ergab Myeloblasten in geringerer, Myelocyten in größerer Zahl.

Kraus stellt deshalb die Diagnose: aleukämische Myelose. Auch er betont die Wichtigkeit einer richtigen Diagnosestellung wegen der Gefahren, die eine falsche Therapie mit sich bringen kann.

Die bisherigen Fälle zeichneten sich alle durch einen chronischen Verlauf aus und entsprachen im allgemeinen der chronisch-leukämischen Myelose.

Es folgt nun ein Fall von Chosroyeff, der als Myelosis aleukaemica mikromyeloblastica bezeichnet ist und ein Gegenstück zur akuten Myeloblasten-Leukämie darstellt. Dies ist der einzige Fall dieser Art, den ich in der Literatur gefunden habe.

Fall: 20jährig. Mann erkrankte an Schwächegefühl, Mattigkeit, etwas Fieber. Seiner Umgebung fiel sein blasses Aussehen auf. Der Arzt stellt Blutarmut fest und verordnet Eisen und Arsen. Dann traten Durchfällee auf. Trotz Behandlung schreitet Anämie rasch fort, sodaß der Kranke am 19. September 1913 ein Krankenhaus aufsuchte. Am 3. Oktober wurde er aufs Land geschickt, konnte aber dort das Bett nicht verlassen. Am 13. 10. 13 kommt er in die therapeutische Fakultätsklinik in Kiew.

Patient klagt über große Schwäche, Durchfälle, Herabsetzung des Sehvermögens, Appetit gut, kein Erbrechen und Aufstoßen. Blutungen am Körper hat er nie bemerkt. Lues, Go negatur.

Status: Blasser sonst gut ernährter Patient, keine vergrößerten Lymphdrüsen und Milz. Systolisches Geräusch an der Mitralis.

Urin: Alb. negativ, Sacch.-Diazo-Urobilin-Blut am 13. 10. 13. Hgb. 18, Leuk. 5200, Ery. 910 000, Färbeindex 1,0, Poly 7,6%, Gr. Lymph. 8,2%, kl. Lympho. 33,6%, Patholog. Lympho. 49,8%, Mono. 0,7, Uebergangsf. 0,4%, lymph. Reizform. 0,2%. Erytrocyten von normalem Aussehen.

Die als pathologische Lymphocyten bezeichneten Zellen waren von

der Größe der großen Lymphocyten des Normalblutes und hatten einen bald schmalen, bald breiten Protoplasmasaum. Kerne sind pachychromatisch, die Chromatinmasse unregelmäßig verteilt. Die Kerne enthalten 1 bis 4 Nukleolen, sind unregelmäßig und haben zahlreiche Einkerbungen und Einschnürungen . Es wird die Diagnose: akute aleukämische Lymphadenose gestellt. Der weitere Verlauf war ohne Besonderheiten:

Blutbefund folgendermaßen:

18. Oktober: Hgb.: 15% ; Leuk. 5100 Ery.: 890 000; Färbeindex: 0,83; Poly.: 9,5% ; Gr. Lympho.: 7,2% ; Kl. Lympho.: 30,25% ; Path. Lympho.: 54% .

22. Oktober: Hgb.: 13% ; Leuk.: 4300; Ery.: 787 000; Färbeindex: 0,81; Poly.: 22,1; Gr. Lympho.: 4,2% ; Kl. Lympho.: 19,2% ; Path. Lympho.: 54% ; Myelocyt.: 0,2% .

26. Oktober: Poly.: 39% ; Lympho.: 17,8% ; Path. Lympho: 40% ; Myelocyt.: 0,6% .

Sektion ergibt: myeloische Metaplasie der Milz und des Knochenmarks der langen Röhrenknochen und zwar fanden sich dort hauptsächlich Zellen, die den pathologischen Lymphocyten glichen und eine positive Oxydasenreaktion ergaben und somit als Myeloblasten angesprochen werden mußten. Dieselben fanden sich auch neben anderen Jugendformen der myeloischen Reihe in einer Anzahl von Lymphdrüsen. Leber zeigt spärliche myeloische Elemente, im Dickdarm zahlreiche Geschwüre.

Es handelte sich also in diesem Fall um eine akute aleukämische Myeloblasten Myelose.

Wir sehen aus dieser Beobachtung, daß wohl zu jeder Form der myeloischen Leukämie eine entsprechende Form von aleukämischer Myelose vorkommen kann.

Im Folgenden schildere ich nun einen Fall, den ich auf der I. medizinischen Klinik der Königlichen Charité (Geheimrat His) beobachtet habe.

Fall: Frau B. E. Kaufmannsfrau, 63 Jahre alt. Vater gestorben (Ursache unbekannt), Mutter mit 68 Jahren an Blasen- und Nierenleiden gestorben. 3 Geschwister gesund, Mann mit 68 Jahren an Blasenkrebs gestorben. 3 Kinder gesund, 1 Kind an Diphtherie gestorben. Mit 18 Jahren verheiratet, 4 Geburten, 1 Fehlgeburt, seit dem 43, Jahre Klimax. Frühere Krankheiten: als Kind und junges Mädchen war Pat. stets gesund. Vor 12 Jahren Sehnervenentzündung des rechten Auges, seidem Sehschärfe des rechten Auges herabgesetzt. Seit 30 Jahren ist Pat., wie sie selbst sagt, nervenschwach. Sie regt sich leicht über Kleinigkeiten auf. Seit dieser Zeit zeigt sich eine immer mehr zunehmende Vergrößerung der Schilddrüse. Vor 3 Jahren Strumektomie. Jetzige Krankheit: Vor 20 Jahren bemerkte Pat. in der linken Bauchgegend ein Gefühl der Völle, sonst hatte sie damals keine Beschwerden. Seit 10 Jahren beobachtet Pat. und auch ihre Umgebung, daß ihr Leib immer stärker wurde. Man schrieb diese Tatsache einer guten Ernährung zu. Seit 4 Jahren fühlt sich Pat. sehr schwach und hinfällig, mitunter wurde sie auf der Straße von einer Ohnmacht befallen. Sie brachte diese Erscheinung mit ihrer schon erwähnten Schilddrüsenvergrößerung in Zusammenhang und ließ deshalb vor 3 Jahren die Schilddrüse operieren, ohne daß der bestehende Zustand dadurch geändert wurde. Bald bemerkte sie in der linken Bauchgegend eine harte Geschwulst, die ihr auf die Eingeweide drückte und die Atmung sehr beschwerte. Seit Frühjahr 1916 haben die Atembeschwerden noch zugenommen. Außerdem machte sich eine hochgradige Schlafsucht bemerkbar, daß Pat. den ganzen Tag schlafen könnte. An Gewicht hat Pat. im letzten Jahr etwa 40 Pfund abgenommen bei gutem Appetit und guter Ernährung. Anfang Juli konsultierte Pat. eine Frauenärztin. Diese hielt die erwähnte Geschwulst für einen Ovarialtumor und schickt Pat. zwecks Operation zur Frauenklinik der Kgl. Charité. Dort stellte man die fühlbare Geschwulst als Milztumor fest und überwies Pat. der 1. medizin. Klinik.

Befund: Mittelgroße Frau in mäßigem Ernährungszustand, Gesichtsfarbe verhältnismäßig frisch, jedenfalls nicht anämisch. Schleim-

häute etwas blaß. Temperatur 36,1 °. Exantheme, Oedeme und Drüsenschwellungen nicht nachweisbar.

Kopf: Pupillen von normaler Weite, nicht verzogen, reagieren prompt auf Lichteinfall und Convergens.

Fundus: Nach der Untersuchung der Augenpoliklinik, schwach leukämisch.

Rachen: Tonsillen o. B. Zunge von normaler Farbe, nicht belegt, keine Risse, keine Bläschen.

Thorax: Symmetrisch gebaut.

Lungen: Grenzen rechts vorn IV. Rippe, hinten rechts X., links XI. Dornfortsatz, gut verschieblich. Ueberall heller Klopfschall, reines Vesiculäratmen.

Herz: Grenzen: oberer Rand der III. Rippe, links 1 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie, rechts Mitte Sternum.

Töne: Leises systolisches Geräusch über dem Sternum, klappender II. Aortenton.

Arterien etwas rigide, Puls gespannt, regelmäßig, 78 in der Minute. Blutdruck: 155 Hg. (Riva Rocci).

Abdomen: Schlaffe Bauchdecken, starke Striae.

Leber ragt etwas unter dem Rippenbogen hervor, ist glatt, nicht druckempfindlich.

Milz ist als großer derber glatter, nicht druckempfindlicher Tumor dicht unter den Bauchdecken zu fühlen, sie füllt fast das ganze Abdomen aus. Nach rechts überragt sie die Medianlinie um 8 cm, den Rippenbogen nach abwärts um 6 cm, die Höhe der Milz ist 33 cm, die Breite 14 cm.

Ascites nicht nachweisbar.

Urin: Alb.-Sacch.-Urobilinogen —, Bence Jonesche Eiweißkörper nicht vorhanden.

Sediment zeigt einige Leukocyten und Plattenepithelien, keine Cylinder.

Nervensystem: Patellarreflexe pos. schwach. Achillessehnenreflex pos. Radius periostreflex pos. Babinski negativ. Sensibilität o. B. Sensorium frei. Wassermannsche Reaktion negativ. Extremitäten o. B.

Röntgendurchleuchtung des Thorax ergibt: Herzschatten nach beiden Seiten etwas vergrößert. Lungen und Mediastinum frei. Zwerchfell beiderseits gut beweglich.

29. 7. Ordination: Bettruhe, Natrium cacodylicum 1,0 : 10 täglich ½ Spritze.

5. 8. Pat. fühlt sich bei Bettruhe wohl, hat nur etwas Mattigkeitsgefühl.

Blutbefunde:

| Datum: | 28. 7 | 14. 8. | 22. 8. | 14. 9. | 4. 10, | 16, 10, |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hgb. | 75 | 84 | 82 | 80 | 62 | 60 % |
| Ery. Millionen | 4,73 | 4,78 | 4,69 | 4,50 | 4,00 | 4,16 |
| Leuk. | 5200 | 4500 | 2900 | 1800 | 1200 | 1800 |
| Poly. | 58 | 66 | 63 | 57 | 45 | 53 |
| Lympho. | 23 | 20 | 18 | 25 | 28 | 15 |
| Mono. | 2 | 2 | 3 | 1 | 11 | 12 |
| Eos. | 5 | — | 1 | — | 1 | 1 |
| Mastz. | 12 | 11 | 12 | 17 | 9 | 11 |
| Ueberg. | — | — | 2 | — | 3 | 3 |
| Myelocyten | — | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Myeloblasten | — | — | — | — | — | — |
| Normoblasten | — | — | — | — | 1 | 2 |
| Megaloblasten | — | — | — | — | 1 | 2 |

Da eine Leukopenie und eine geringe Vermehrung der Lymphocyten zeitweise vorhanden ist, wird der Fall für eine Bantische Krankheit gehalten.

Am 12. 8. Dr. Hirschfeld, der zu dm Fall zugezogen wird, macht auf die große Zahl der Mastzellen im Blutbild aufmerksam und spricht die Vermutung aus, daß es sich hier um ein Krankheitsbild handelt, das sehr selten vorkommt und von ihm 1914 beschrieben wurde, nämlich eine aleukämische Myelose. Er empfiehlt zur Sicherung der

Diagnose eine Milzpunktion vorzunehmen, zwecks Feststellung, ob myeloisches Gewebe in derselben nachweisbar ist. Therapie: Röntgenbestrahlung der Milz.

14. 8. Wie die Bluttabelle zeigt, sind bei der heutigen Auszählung 1% Myelocyten festgestellt worden.

19. 8. Leukocytenzahl ist nach der Röntgenbestrahlung auf 3900 gesunken.

22. 8. Leukocyten 2900. Kakodyl ab.

28. 8. Größe der Milz: Die Milz überragt die Medianlinie nach rechts um 7 cm, nach abwärts reicht sie 8 cm vom Nabel gemessen. Breite 14 cm, ist also ein wenig kleiner geworden. Leukocyten 2000.

4. 9. Leukocyten 1900. Urobilinogen —, Bence Jonesche Eiweißkörper nicht vorhanden. Röntgenbestrahlung ab.

18. 9. Milzpunktion: Es ist nur ein Ausstrich zu bekommen, in demselben sind nur wenig Zellen enthalten, darunter einige Myelocyten. Es wird beschlossen, die Milzpunktion später zu wiederholen.

19. 9. Pat. hat von der Punktion weiter keine Beschwerden gehabt.

23. 9. Milz ist in der letzten Zeit wieder etwas kleiner geworden. Pat. wird gebessert auf Wunsch entlassen.

4. 10. Wiederaufnahme. Pat. klagt wieder über ständige Mattigkeit.

Befund: Milz überragt die Medianlinie um 1 cm nach unten um 8 cm vom Nabel gemessen. Sonst hat sich der Befund nicht geändert.

Das Blutbild zeigt jetzt zeitweise einen etwas anämischen Charakter. Einige Megaloblasten und Normoblasten. Leukocytenzahl ist dauernd niedrig.

9. 10. Milzpunktion: Es werden etwa 8 Ausstriche von dem Punktat gewonnen und nach Pappenheim gefärbt. Sämtliche Ausstriche zeigen vorwiegend Megaloblasten in etwas geringerer Zahl Myelocyten und einige Mastzellen.

Auf Grund dieses Resultates wird die Diagnose: aleukämische Myelose gestellt.

16. 10. Blutdruck hat sich auf 190 Hg erhöht.

18. 10. Pat. wird gebessert entlassen. In der Folgezeit erscheint

Patientin regelmäßig zur Nachuntersuchung, und es werden dabei folgende Blutbefunde festgestellt:

| Datum: | 30. 10. | 14. 11. | 29. 11. | 13. 12. | 10, 1, 07<br>10. 1. 17 | 20, 2,<br>21. 2. | 20, 3,<br>21. 3. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hgb. | 78 | 75 | 73 | 70 | 78 | 70 | 52 |
| Ery. Millionen | 3,86 | 3,70 | 3,63 | 3,55 | 4,20 | 4,08 | 4,48 |
| Leuk. | 1425 | 3200 | 2500 | 1040 | 1200 | 2300 | 1900 |
| Poly | 52 | 46 | 56 | 53 | 68 | 70 | 73 |
| Lymphoc. | 24 | 20 | 17 | 14 | 11 | 10 | 12 |
| Mono. | 8 | 5 | 7 | 6 | 2 | 3 | 2 |
| Eos. | 2 | — | 2 | 2 | — | — | — |
| Mastz. | 12 | 17 | 12 | 12 | 10 | 10 | 17 |
| Myelocyten | 2 | 3 | 3 | 5 | 6 | 4 | 1 |
| Myeloblasten | — | 2 | — | 2 | 1 | — | — |
| Megaloblasten | — | 2 | 3 | 2 | — | 1 | — |
| Normoblasten | — | — | — | 4 | 2 | 2 | 1 |

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, sind die Leukocytenwerte sehr niedrig und fallen wohl unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung im Laufe der Zeit außerordentlich tief.

Wenn wir das Zahlenverhältnis der einzelnen Leukocytenformen betrachten, so fällt uns zu Beginn der Beobachtung nur eine starke Vermehrung der Mastzellen auf. Später tauchen abwechselnd in verschieden hohem Grade Myelocyten und Myeloblasten im Blutbilde auf. Zeitweise auch Megalo- und Normoblasten. Wenn wir dazu die enorme Vergrößerung der Milz rechnen, so muß unsere Aufmerksamkeit in hohem Grade auf eine Myelose hingelenkt werden.

Naegili stellt in seinen beiden Fällen auf Grund des chronisch myeloischen Blutbefundes und der Splenomegalie die Diagnose: aleukämische Myelose. Wie wir gesehen haben, legt er speziell auf das Vorhandensein von Eosinophilen und Mastzellen großen Wert.

In seinem zweiten Falle sind es ja in erster Linie die eosinophilen Zellen, welche vermehrt sind, während so gut wie gar keine Myelozyten im Blute gefunden werden; Naegeli erklärt diesen Fall gerade aus diesem Grunde für einzig dastehend. Da in unserem Falle die Mastzellen so stark vermehrt sind, so bietet er gewissermaßen ein Gegenstück zu dem Falle Naegelis und wäre in dieser Beziehung als besonders bemerkenswert zu bezeichnen. Es sind aber auch Myelozyten und Myeloblasten im Blutbilde aufgetreten, weshalb eigentlich kaum etwas anderes in Frage kommt als eine Myelose. Einen sicheren Beweis für diese Diagnose bietet uns das Resultat der Milzpunktion. Wir finden im Punktat vorwiegend Megaloblasten und in etwas geringerem Maße Myelocyten, also ein Befund, wie er uns von der leukämischen Myelose her bekannt ist. Der Nachweis von myeloischem Gewebe in der Milz ist nach den BeobachtungenHirschfelds als ein Beweis für das Vorhandensein einer generalisierten Myelose anzusehen, sofern in dem betreffenden Falle mit Sicherheit Knochenmarkmetastasen ausgeschaltet werden können, bei denen ebenfalls häufig myeloisches Gewebe in der Milz gefunden wurde. Letztere können wir in unserem Falle ausschließen, denn es ist weder klinisch noch röntgenologisch ein Primärtumor festzustellen. Lymphdrüsenveränderungen waren gleichfalls nicht nachweisbar.

Man könnte vielleicht noch eine perniciöse Anämie differentialdiagnostisch in Frage ziehen, jedoch ist eigentlich schon im Blutbild hierfür kein Anhalt zu finden und eine derartig vergrößerte Milz, wie wir sie in unserem Falle vor uns haben, kommt nach den bisherigen Erfahrungen bei perniciöser Anämie nie vor. Für eine Bantische Krankheit müßte die Anämie ebenfalls mehr ausgesprochen sein. Auch fehlt die relative Vermehrung der Lymphocyten, wenn man die Bluttabelle zu Rate zieht. Es läßt sich also in

unserem Falle mit Sicherheit die Diagnose „aleukämische Myelose“ stellen. Der beschriebene Fall fügt sich gut in die Reihe der bisher bekannt gewordenen Fälle ein. So wie fast jeder der hier angeführten Fälle von aleukämischer Myelose das Gegenstück zu einer bereits bekannten Form der leukämischen Myelose darbietet und durch eine besondere Eigentümlichkeit unser Interesse erweckt (ich erinnere nur an den Nägelischen Fall mit den eosinophilen Zellen), so glaube ich auch durch unseren Fall die Erfahrung über aleukämische Myelose bereichert zu haben, insofern als derselbe einerseits vielleicht am besten der gemischtzelligen leukämischen Myelose gegenübergestellt werden kann, andererseits durch die hohen Mastzellenwerte sich vor den bereits bekannten Fällen auszeichnet. Das Krankheitsbild der aleukämischen Myelose läßt sich also sehr gut von anderen leukämischen Erkrankungen abgrenzen. Es wurde früher deshalb nie festgestellt, weil keine abschließenden Beobachtungen vorlagen, wie wir sie Hirschfeld verdanken. Letzterer hat aus der Literatur eine Reihe von Fällen in seiner Arbeit zusammengestellt, welche als atypische alleinstehende Fälle beschrieben werden und die er nach seinen Erfahrungen mit größter Wahrscheinlichkeit für aleukämische Myelosen hält. Die Kenntnis dieses Krankheitsbildes bedeutet auch insofern einen Fortschritt, als es gewissermaßen als letzter Baustein in das Gebäude der Leukämien sich einfügt als Gegenstück zur aleukämischen Lymphadenose. Es bleibt der Zukunft vorbehalten, die Lehre von der aleukämischen Myelose zu bestätigen und weiter auszubauen. Vielleicht wird es noch einmal gelingen die Aetiologie der leukämischen Erkrankungen aufzuklären. Solange dies nicht der Fall ist, müssen wir die pathologisch-anatomischen Veränderungen als ihre Grundlagen und die Veränderungen des Blutbildes als Symptome ansehen.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Fleischmann für die Stellung des Themas und gütige Ueberlassung des Falles sowie die Uebernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Auch Herrn Dr. H. Hirschfeld und Frl. Dr. M. Levy habe ich für gütigst erteilte Ratschläge herzlichst zu danken.

## Literatur

**Hirschfeld**, Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 80, 1. u. 2.

—, Ueber neuere Kasuistik und Theorien zur Leukämiefrage. Fol. häm. Jhg. 2 Nr. 11 u. 12.

**Hirschfeld** und **Alexander**, Ein bisher noch nicht beobachteter Fall von akuter Leukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 11.

**Hirschfeld**. Ueber akute myeloide Leukämie. Berl. kl. Wochenschr. 1907 Nr. 25.

**Ehrlich** und **Lazarus**, Die Leukämie. Nothnagels Spec. Path. u. Therapie. Band 7.

**Schridde**, Die pathologische Anatomie der blutbereitenden Organe. Aschoffs Handbuch der path. Anatomie.

**Naegeli**, Blutkrankheiten.

—, Leukämie und Pseudoleukämie. Nothnagels Spez. Path. und Therapie 1913.

**Pappenheim**, Ueber Leukämie und verwandte Krankheitsformen. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 71 H. 2.

**Cohnheim**, Pseudoleukämie. Virchows Archiv. Bd. 33.

**F. Kraus**, Ein Fall von Splenomegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 31.

**Dr. G. P. Chosroyeff**, Myelosis aleukämica mikromyeloblastica. Fol. häm. Bd. 20, S. 33—55.

**Schüler**, Ueber die Wirkung von Radium auf Milztumoren. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 7, Fall II.

## Lebenslauf

Bin am 30. Dezember 1891 als Sohn des Weingutsbesitzers Jacob Diel zu Burg-Layen (Rheiprovinz) geboren, katholischer Konfession, besuchte daselbst vom 6.-10. Lebensjahre die Volksschule, kam dann 2 Jahre auf das Gymnasium zu Wiesbaden, besuchte bis zur Prima das Progymnasium zu Bingen a. Rh., dann das Ostergymnasium zu Mainz, wo ich Februar 1911 mein Abiturienten-Examen bestand. Meinen Studien oblag ich bis zum Physikum in Freiburg, dann in München und Kiel und vom 8. Semester studierte ich in Berlin, wo ich im Juni 1916 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Vom Januar 1915 bis August 1916 war ich an der Königlichen Charité als Unterarzt-Stellvertreter tätig, dann als Medizinal-Praktikant.